

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 402 724 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
14.02.1996 Patentblatt 1996/07

(51) Int Cl. 6: **C08B 31/12, A61K 31/72**

(21) Anmeldenummer: **90110531.2**

(22) Anmeldetag: **02.06.1990**

(54) **Hydroxethylstärke als Plasma-expander und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Hydroxyethyl starch as plasma expander and process for its preparation

Hydroxyéthylamidon comme diluant du plasma et son procédé de préparation

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(30) Priorität: **16.06.1989 DE 3919729**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.12.1990 Patentblatt 1990/51

(73) Patentinhaber: **Fresenius AG**
D-61350 Bad Homburg (DE)

(72) Erfinder:

- **Sommermeyer, Klaus, Dr.**
D-6365 Rosbach v.d.H (DE)
- **Cech, Franz, Dr.**
D-6365 Rosbach v.d.H (DE)
- **Weidler, Burghard, Dr.**
D-6365 Rosbach 1 (DE)
- **Henning, Klaus, Dr.**
D-6390 Usingen 1 (DE)

(74) Vertreter: **Dr. Fuchs, Dr. Luderschmidt**
Dr. Mehler, Dipl.-Ing. Weiss Patentanwälte
D-65036 Wiesbaden (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
DE-A- 3 313 600 **US-A- 4 016 354**

- **DIE STÄRKE**, Band 34, Nr. 2, 1982, Seiten 65-68, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, DE; S.I. EL-HINNAWY et al.: "Preparation and evaluation of hydroxyethyl starch"
- **CHEMICAL ABSTRACTS**, Band 93, Nr. 23, 8. Dezember 1980, Seite 360, Zusammenfassung Nr. 218714c, Columbus, Ohio, US; J.M. MISHLER et al.: "Changes in the molecular size distribution and post-transfusion survival of hydroxyethylstarch 350/0.60 as influenced by a lower degree of hydroxyethylation: a study in normal man", & **J.CLIN. PATHOL.** 1980, 33(9), 880-4
- **DIE STÄRKE**, Band 29, Nr. 12, 1977, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim, DE; H.G. MERKUS et al.: "Substituent distribution in hydroxyethyl starch"
- **K. Sommermeyer et al.**, **Krankenhauspharmazie** 8 (1987) 271-278
- **H. Förster**, **Beitr. Anaesth. Intensivmed.** 26 (1988) 27-42
- **M. Yoshida et al.**, "Die Stärke" 25.Jahrg., Nr. 11, S. 373-376 (1973)

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeregt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Kolloidale Plasmaersatzmittel sind heute im Bereich des Volumenersatzes (z.B. hämorrhagischer Schock) oder der Hämodilution (z. B. arterielle Verschlußkrankheit, Fontaine II B, III) nicht mehr wegzudenken. Von den körperfremden Plasmaersatzmitteln (Stärke, Gelatine, Dextran) hat die Hydroxyethylstärke (HES) in den letzten Jahren die größte Akzeptanz bei beiden Indikationen gefunden.

Für die gute Akzeptanz der Hydroxyethylstärke im Bereich des Volumenersatzes und der Hämodilution sind die geringe Störung der Gerinnung und die deutlich verminderte Inzidenz schwerer anaphylaktoider Reaktionen im Vergleich zu Dextran verantwortlich. Zudem konnte gezeigt werden, daß die Volumenwirksamkeit der Hydroxyethylstärke je nach 10 Indikation als ausreichend bis gut bezeichnet werden kann, wobei durch die verschiedenen bekannten Hydroxyethylstärke-Präparate, die sich in Molekulargewicht und Substitutionsgrad unterscheiden, eine differenzierte Therapie je nach Zustand des Patienten möglich wird. Besonders positiv wird hierbei der geringe kolloidosmotische Druck von Stärkelösungen im Vergleich zu Dextranen bewertet. Bezogen auf die Niere beinhaltet die niedrigere Urinviskosität ein geringeres 15 Risiko der renalen Funktionsminderung. Im Bereich der Hämodilution konnte als therapeutisch wirksames Prinzip der HES-induzierten rheologischen Verbesserung, neben der Senkung des Hämatokrits vor allem die Reduktion der Plasmaviskosität herausgearbeitet werden. Hierdurch ergeben sich therapeutische Vorteile gegenüber anderen körperfremden Plasmaersatzmitteln.

Bereits bekannte Hydroxyethylstärken, die als Plasmaexpander eingesetzt werden, weisen verschiedene Molekulargewichte M_w sowie Substitutionsgrade MS und DS als auch verschiedene Substitutionsmuster auf.

20 Bedingt durch den Einsatz des natürlichen Ausgangsrohrstoffes Amylopektin sowie durch das Herstellungsverfahren, bei dem im gewissen Umfang eine Spaltung der Polymerketten notwendig ist, liegt Hydroxyethylstärke nicht als molekulareinheitliche Substanz mit definiertem Molekulargewicht vor, sondern als Gemisch von Molekülen unterschiedlicher Größe, die auch verschieden durch Hydroxyethylgruppen substituiert sind. Die Charakterisierung solcher Gemische bedarf der Zuhilfenahme statistisch gemittelter Größen (vgl. K. Sommermeyer et. al., "Klinisch verwendete Hydroxyethylstärke: Physikalisch-chemische Charakterisierung", Krankenhauspharmazie, 271 (1987)). Zur Kennzeichnung des durchschnittlichen Molekulargewichts dient daher das gemittelte Molekulargewicht M_w . Die allgemeine Definition dieses Mittelwerts lautet:

$$M_w = \frac{\sum_i N_i \cdot M_i^w}{\sum_i N_i \cdot M_i^{w-1}}$$

30 Für die Erfassung der Substitution durch Hydroxyethylgruppen existieren zwei unterschiedlich definierte Substitutionsgrade.

Der Substitutionsgrad MS (molar substitution) ist definiert als die durchschnittliche Anzahl von Hydroxyethylgruppen pro Anhydroglucoseeinheit. Er wird ermittelt aus der Gesamtanzahl der Hydroxyethylgruppen in einer Probe, beispielsweise nach Morgan, durch Ätherspaltung und anschließender quantitativer Bestimmung von Ethyliodid und Ethylen, die hierbei gebildet werden.

40 Hingegen ist der Substitutionsgrad DS (degree of substitution) definiert als der Anteil der substituierten Anhydroglucoseeinheiten aller Anhydroglucoseeinheiten. Ihn kann man bestimmen aus der gemessenen Menge der unsubstituierten Glucose nach Hydrolyse einer Probe. Aus diesen Definitionen ergibt sich, daß MS > DS. Für den Fall, daß nur Monosubstitution vorliegt, also jede substituierte Anhydroglucoseeinheit nur eine Hydroxyethylgruppe trägt, ist MS = DS.

45 Es ist bekannt, daß α -Amylase Hydroxyethylstärken in dem Sinne abbaut, daß nur glycosidische Bindungen unsubstituierter Anhydroglucoseeinheiten gespalten werden. Es ist weiterhin bekannt, daß mit steigendem Substitutionsgrad MS bzw. DS die Eliminierung von Hydroxyethylstärken aus dem Plasma verlangsamt wird.

50 Des weiteren ist bekannt, daß bei gleichem MS, DS und gleicher Molekulargewichtsverteilung überwiegend in 6-Position substituierte Stärken schneller eliminiert werden als überwiegend in 2-Position substituierte Stärken.

Insofern gelangten für pharmazeutische Zwecke ausschließlich Hydroxyethylstärken zur Anwendung, die ein niedriges C2/C6-Verhältnis aufweisen bzw. hoch substituiert sind.

55 So beschreibt die GB-PS 1,395,777 überwiegend in 6-Position substituierte Hydroxyethylstärken entsprechend einem Verhältnis C2/C6 von 0,5 bis 2,0. Diese Hydroxyethylstärken werden durch Reaktion von Wachsmaisstärke mit Ethylenoxid mit Alkali im Überschuß hergestellt.

In der DE-OS 28 14 032 wird ein Verfahren zur Herstellung von als Blutplasmaexpander geeigneter Hydroxylstärke beschrieben, wobei die Stärke alkalisch hydroxyethyliert, dann das Reaktionsgemisch neutralisiert und die gebildete Hydroxyethylstärke aus dem Reaktionsgemisch mit einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in dem die durch die

Neutralisation entstandenen Salze nur wenig bis gar nicht löslich sind, extrahiert wird. Die erhaltene Hydroxyethylstärke weist ein molares Verhältnis von 2-O-Hydroxyethylanhydroglucose zu 6-O-Hydroxyethylanhydroglucose von etwa 1 auf.

Gemäß dem in der DE-OS 33 13 600 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Plasmastreckmitteln auf Stärkebasis, bei dem der Abbauschritt der an Amylopektin reichen Stärke zumindest teilweise enzymatisch durchgeführt wird, wird der Abbau der Stärke bis zu einem Molekulargewicht von 40.000 bis 1.000.000 Dalton, insbesondere von 200.000 bis 450.000 Dalton, und die Veretherung bis zu einem Substitutionsgrad (MS) von 0,1 bis 0,8 bzw. 0,5 bis 0,8, insbesondere von 0,5 bis 0,7 (vgl. Seite 8, Absatz 3), durchgeführt. Das Verhältnis der Substitution an C2 gegenüber der Substitution an C6 ist niedrig (vgl. Seite 5, Absatz 2).

Die genannten Hydroxyethylstärken haben den Nachteil, daß sie keine vollständige Abbaubarkeit aus dem Plasma innerhalb einer Zeitspanne von ca. 6-12 Stunden gewährleisten und außerdem, aufgrund ihres hohen Substitutionsgrades MS (MS > 0,5) die Gefahr in sich bergen, daß bei den üblichen Wiederholungsinfusionen über längere Zeiträume eine Akkumulation von schwer eliminierbaren Anteilen im Serum und im Gewebe entsteht. Durch diese Langzeitspeicherung kann es zu allergischen Reaktionen, wie z.B. Nesselfieber etc., kommen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Hydroxyethylstärke zur Verfügung zu stellen, die innerhalb einer physiologisch vernünftigen Zeit restlos abbaubar ist.

Eine weitere Aufgabe besteht darin, eine HES zur Verfügung zu stellen, das dennoch aufgrund der Wahl eines geeigneten MS- bzw. DS-Wertes und des Molekulargewichts ein steuerbares Eliminationsverhalten aufweist.

Ausgangsprodukte für die Gewinnung von Hydroxyethylstärke sind solche Stärken, die einen hohen Gehalt an Amylopektin, der hochverzweigten Komponente von Stärke, aufweisen, insbesondere Kartoffelstärke, Wachsmaisstärke, Sorghumstärke oder wachsartige Reisstärke.

Zur groben Voreinstellung des beabsichtigten Molekulargewichts werden diese Stärken einer hydrolytischen Abbaureaktion unterworfen. Dabei wird das Molekulargewicht von etwa 20.000.000 Dalton auf mehrere Millionen Dalton reduziert.

Bei der anschließenden alkalischen Hydroxyethylierung mit bekannten Hydroxyethylierungsmitteln ist die Einführung einer Hydroxyethylgruppe in Position 2, 3 und 6 der Anhydroglucosidgruppe möglich. Disubstituierte Einheiten, wie 2,3-Dihydroxyethylanhydroglucose, 2,6-Dihydroxyethylanhydroglucose werden dabei mit geringerer Wahrscheinlichkeit bei der Synthese gebildet. Die Reaktivität der einzelnen Hydroxygruppen in der unsubstituierten Anhydroglucosidgruppe gegenüber Hydroxyethylierung ist je nach Reaktionsbedingungen unterschiedlich. Innerhalb gewisser Grenzen ist dadurch das Substitutionsmuster, also die einzelnen, unterschiedlich substituierten Anhydroglucosiden, die statistisch auf die einzelnen Polymermoleküle verteilt sind, beeinflußbar. Vorteilhaft werden überwiegend die 2- und die 6-Position hydroxyethyliert, wobei die 6-Position aufgrund ihrer leichteren Zugänglichkeit bevorzugt substituiert wird.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung, nämlich die Darstellung einer innerhalb einer physiologisch vernünftigen Zeit restlos abbaubaren Hydroxyethylstärke, die auf der anderen Seite dennoch ein steuerbares Eliminationsverhalten aufweist, wird erreicht durch eine überwiegend in 2-Position substituierte Stärke, die möglichst homogen substituiert ist, wobei MS ungefähr gleich DS ist.

Die überwiegende 2-Substitution macht die Hydroxyethylstärke relativ schwierig abbaubar für α -Amylase. Es ist von Vorteil, daß möglichst keine innerhalb der Polymermoleküle hintereinander substituierten Anhydroglucosidgruppen auftreten, um die restlose Abbaubarkeit zu gewährleisten.

Dies kann dadurch erreicht werden, daß man entsprechend niedrig substituiert, was es erlaubt, die Moleküle statistisch im Sinne einer über die gesamten Moleküle verteilten Substitution zu derivatisieren. Dadurch erhält man substituierte Anhydroglucosiden in relativ großem Abstand zueinander, wodurch der durch die überwiegende 2-Substitution bedingte Effekt der Verlangsamung des α -Amylaseabbaus kompensiert und eine Steuerbarkeit der Abbaugeschwindigkeit erreicht werden kann.

Es wurde gefunden, daß Hydroxyethylstärken, die außergewöhnlich niedrig substituiert sind (MS \leq 0,5) und die ein hohes Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucosidgruppen aufweisen, innerhalb der ersten Stunden der Infusion rasch und vollständig aus dem menschlichen Körper eliminiert werden.

Weiterhin wurde gefunden, daß solche Hydroxyethylstärken trotz der niedrigen Substitution, entgegen der Meinung der Fachwelt, eine ausreichend hohe Löslichkeit in wässrigem Medium besitzen, so daß die Lösungen auch über längere Zeiträume stabil sind und sich keine Agglomerate bzw. Gele bilden, die den weiteren Einsatz als Plasmaexpander-Lösung verbieten würden. Hydroxyethylstärken mit den oben beschriebenen Charakteristika vereinigen deshalb die generellen Vorteile von Hydroxyethylstärke gegenüber anderen Plasmaexpander-Typen, wie Gelatine oder Dextran, und vermeiden die Nachteile der bisher bekannten Hydroxyethylstärke-Typen, die zu den beschriebenen Indikationen eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft hydroxyethylstärke zum Einsatz als Plasmaexpander, erhältlich durch hydrolytischen Vor-Abbau einer an Amylopektin reichen Stärke, partielle Hydroxyethylierung bis zu einem bestimmten Substitutionsgrad in Gegenwart von Alkali und anschließenden hydrolytischen Abbau auf ein bestimmtes Molekulargewicht, dadurch gekennzeichnet, daß

sie ein mittleres Molekulargewicht Mw von 60.000-600.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,15 bis 0,5 aufweist,

5 das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucosideinheiten 8 - 20 beträgt und

der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,5 liegt; insbesondere

10 hydroxyethylstärke, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein mittleres Molekulargewicht Mw von 80.000 bis 400.000 und einen Substitutionsgrad MS Von 0,2 - 0,4 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucosideinheiten 8 - 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,40 liegt.

Hydroxyethylstärken mit den genannten Eigenschaften können erhalten werden mit Hilfe eines Verfahrens, das im wesentlichen folgende Schritte enthält:

15 a) Vorextrahieren der verwendeten Stärke mit Methanol zur Entfernung von Pflanzenfarbstoffen und Blockierung von reaktiven Gruppen. So werden z.B. reaktive Aldehyd-Gruppierungen teilweise durch Acetalbildung inaktiviert.

20 b) Methanolische Hydrolyse zur Grobeinstellung des Molekulargewichts mit einer 20 - 40%igen, bevorzugt 30%igen methanolischen Suspension der Stärke mit 1% HCl, wobei diese für 2 - 4h, bevorzugt 3h, auf 30 - 50°C, bevorzugt 40°C, gehalten wird. Das Ende der Reaktion wird dabei durch Neutralisation mit 1 N NaOH und anschließendes Abkühlen auf Raumtemperatur erreicht. Anschließend wird die Suspension chloridfrei gewaschen.

25 c) Alkaliwäsche zur Proteinextraktion, wobei eine 30 - 50%ige, bevorzugt 40%ige Suspension in 0,1 N NaOH hergestellt wird und diese 1 - 3 h, bevorzugt 2h, bei 30 - 50°C, bevorzugt 40°C, gehalten wird. Anschließend wird die Prozedur bei Raumtemperatur wiederholt.

30 d) Hydroxyethylierung mit einem Hydroxyethylierungsmittel, z.B. Ethylenoxid, und in einer besonders bevorzugten Ausführungsform, 2-Chlorethanol, wobei das molare Verhältnis von vorbehandelter Stärke zu Hydroxyethylierungsmittel dem gewünschten Substitutionsgrad angepaßt wird. Die Stärke wird in 20 - 40%iger, bevorzugt 30%iger Suspension in 1 N NaOH 2h bei 30 - 50°C, bevorzugt 40°C unter Stickstoff gelöst. Innerhalb 6 - 10 Stdn., bevorzugt 7 - 8 Stdn., wird das Hydroxyethylierungsmittel bei Raumtemperatur zugetropft, wobei durch Zugabe von 10 N NaOH verhindert wird, daß der pH-Wert unter 12 absinkt. Anschließend wird mit 10%iger HCl neutralisiert.

35 e) Die Lösung wird auf 40 - 70°C, bevorzugt 60°C, erwärmt, mit 0,2 % HCl versetzt, und die Hydrolyse viskosimetrisch verfolgt. Die Reaktion wird durch Neutralisation mit NaOH und Abkühlen auf Raumtemperatur beendet.

f) Reinigung durch Filtration über ein Tiefenfilter und Ultrafiltration über ein Hohlfaser-Modul mit einer Trenngrenze von ca. 30.000 Dalton.

40 g) Sprühtrocknung der Endprodukte in an sich bekannter Weise.

Die erfindungsgemäßen Hydroxyethylstärken sind auch geeignet als Kohlenhydratkomponeente bei der enteralen Ernährung von Diabetikern, da bezüglich der Abbaubarkeit dieselben Überlegungen gelten.

Die Erfindung wird im folgenden anhand eines Beispiels näher erläutert.

45 500g Wachsmaisstärke werden in einem Liter trockenem Methanol aufgeschlämmt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Methanol abgesaugt und die Stärke mit Wasser nachgewaschen. Der Waschvorgang wird einmal wiederholt.

50 Die Stärke mit einem Restfeuchtegehalt von 28,13 % wird in 30-%iger methanolischer Suspension mit 1 % HCl 3 Stunden bei 40°C hydrolysiert. Die Reaktion wird durch Neutralisation mit 1 N NaOH in Methanol und Abkühlen auf Raumtemperatur gestoppt. Nach dem Absaugen zeigt die Stärke einen Restfeuchtegehalt von 16,12 % und ein mittleres Molekulargewicht von 900.000.

55 Die Stärke wird in einem Liter H₂O aufgeschlämmt, gerührt, abgesaugt und chloridfrei gewaschen. Nach dem Trockensaugen hat die Stärke einen Restfeuchtegehalt von 51,29 %.

Anschließend wird die Stärke in 40 %-iger Suspension in 0,1 N NaOH 2 Stunden bei 40°C gerührt, wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und trockengesaugt (Restfeuchtegehalt 48,60 %). Der Vorgang wird bei Raumtemperatur einmal wiederholt.

418,0 g (2,58 Mol) der vorbehandelten Stärke werden in 30 %-iger Suspension in 1 N NaOH bei 40°C unter Stickstoff gelöst. Innerhalb von 7 - 8 Stdn. werden bei 20°C 51,9 ml (0,77 Mol) 2-Chlorethanol zugetropft. Durch Zugabe von

NaOH wird ein Absinken des pH-Wertes unter 12 vermieden. Danach wird mit 10 %-iger HCl neutralisiert.

Die Lösung wird nach einer 1:1-Verdünnung mit Wasser über einen Tiefenfilter (Seitz T750) filtriert.

Danach wird auf 60°C erwärmt, mit 25 %iger HCl auf eine HCl-Konzentration von 0,2 eingestellt und 4 Stdn. hydrolysiert. Die Lösung wird durch Zugabe von Natronlauge auf pH 6,0 neutralisiert und auf Raumtemperatur abgekühlt.

5 Anschließend wird über ein Seitz EKS-Filter filtriert.

Die klare Lösung wird nun über ein Hohlfaser-Modul mit einer Trengrenze von ca. 30.000 Dalton ultrafiltriert und das verbliebene Retentat sprühgetrocknet.

Man erhält eine Hydroxyethylstärke mit einem mittleren Molekulargewicht von 234.000 und einem molaren Substitutionsgrad von 0,26. Das C2/C6-Verhältnis beträgt 9,34.

10 Die auf diese Weise hergestellte Hydroxyethylstärke weist folgendes, durch vollständige Hydrolyse von HES und anschließende Bestimmung von Glucose und deren Hydroxyethylervaten über Trimethylsilylierung bestimmmbares Substitutionsmuster (Flächenprozente) auf:

15	Glukose :	81,42 %
	2-0-Hydroxyethylglucose :	12,42 %
	3-0-Hydroxyethylglucose :	2,70 %
	6-0-Hydroxyethylglucose :	1,33 %
20	2,2-0-Dihydroxyethylglucose :	0,21 %
	2,3-0-Dihydroxyethylglucose :	0,51 %
	2,6-0-Dihydroxyethylglucose :	0,17 %
	3,3-0-Dihydroxyethylglucose :	0,10 %
	3,6-0-Dihydroxyethylglucose :	0,05 %

25

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, LI, DE, FR, GB, GR, IT, LU, NL, SE

30

1. Hydroxyethylstärke zum Einsatz als Plasmaexpander, erhältlich durch hydrolytischen Vor-Abbau einer an Amylopektin reichen Stärke, partielle Hydroxyethylierung bis zu einem bestimmten Substitutionsgrad in Gegenwart von Alkali und anschließenden hydrolytischen Abbau auf ein bestimmtes Molekulargewicht, dadurch gekennzeichnet, daß

35

sie ein mittleres Molekulargewicht Mw von 60.000-600.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,15 bis 0,5 aufweist,

40 das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 - 20 beträgt und

45

der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,5 liegt.

50

2. Hydroxyethylstärke nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein mittleres Molekulargewicht Mw von 80.000 bis 400.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,2 - 0,4 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 - 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,40 liegt.

55

3. Hydroxyethylstärke nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein mittleres Molekulargewicht von 100.000 - 300.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,25 - 0,35 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 - 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,2 bis 0,35 liegt.

4. Verfahren zur Herstellung von Hydroxyethylstärke nach Anspruch 1, bei dem

55

a) Stärke, die einen Gehalt an Amylopektin von > 95 % aufweist, mit Methanol vorextrahiert wird,

b) die Stärke durch Säurehydrolyse auf ein geeignetes mittleres Molekulargewicht gebracht wird,

c) die Stärke einer Alkaliwäsche unterworfen wird,
d) die Stärke mittels eines Hydroxyethylierungsmittels unter alkalischen Bedingungen hydroxyethyliert wird,
5 e) das Molekulargewicht durch Säurehydrolyse genau eingestellt wird,
f) die so erhaltene Hydroxyethylstärke gereinigt und
10 g) sprühgetrocknet wird,

dadurch gekennzeichnet, daß als Hydroxyethylierungsmittel 2-Chlorethanol verwendet wird und die Hydroxyethylierung unter alkalischen Bedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

15 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert bei einem Wert von etwa 12 während der Hydroxyethylierung gehalten wird.
6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur bei einem Wert von etwa 20 bis 25°C gehalten wird.
20 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxyethylstärke durch Filtration und Ultrafiltration gereinigt wird.
8. Verwendung von Hydroxyethylstärke nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche bei der Herstellung eines kolloidalen Plasmaersatzmittels.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

30 1. Verwendung von Hydroxyethylstärke, erhältlich durch hydrolytischen Vor-Abbau einer an Amylopektin reichen Stärke, partielle Hydroxyethylierung bis zu einem bestimmten Substitutionsgrad in Gegenwart von Alkali und anschließenden hydrolytischen Abbau auf ein bestimmtes Molekulargewicht, wobei die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht M_w von 60.000 bis 600.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,15 bis 0,5 aufweist,
35 das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 bis 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,5 liegt bei der Herstellung eines kolloidalen Plasmaersatzmittels.
40 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht M_w von 80.000 bis 400.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,2 bis 0,4 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 bis 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,40 liegt.
45 3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht MS von 100.000 bis 300.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,25 bis 0,35 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 bis 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,2 bis 0,35 liegt.
50 4. Verfahren zur Herstellung von Hydroxyethylstärke nach Anspruch 1 bis 3, bei dem
a) Stärke, die einen Gehalt an Amylopektin von > 95 % aufweist, mit Methanol vorextrahiert wird,
55 b) die Stärke durch Säurehydrolyse auf ein geeignetes mittleres Molekulargewicht gebracht wird,
c) die Stärke einer Alkaliwäsche unterworfen wird,

d) die Stärke mittels eines Hydroxyethylierungsmittels unter alkalischen Bedingungen hydroxyethyliert wird,
e) das Molekulargewicht durch Säurehydrolyse genau eingestellt wird,
5 f) die so erhaltene Hydroxyethylstärke gereinigt und
g) sprühgetrocknet wird,
10 dadurch gekennzeichnet, daß als Hydroxyethylierungsmittel 2-Chlorethanol verwendet wird und die Hydroxyethylierung unter alkalischen Bedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

15 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert bei einem Wert von etwa 12 während der Hydroxyethylierung gehalten wird.

16 6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur bei einem Wert von etwa 20 bis 25°C gehalten wird.

20 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxyethylstärke durch Filtration und Ultrafiltration gereinigt wird.

Claims

25 **Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, LI, DE, FR, GB, GR, IT, LU, NL, SE**

1. Hydroxyethyl starch for use as plasma expander obtainable by hydrolytic pre-degradation of a starch rich in amylopectin, partial hydroxyethylation up to a certain substitution degree in the presence of alkali and subsequent hydrolytic degradation to a certain molecular weight, characterized in that

30 it has a mean molecular weight M_w of 60.000 - 600.000 and a substitution degree MS of 0.15 to 0.5,
35 the ratio of the substitution of C2 to the substitution of C6 of the anhydroglucose units is 8 - 20, and
35 the substitution degree DS lies in the range from 0.15 to 0.5.

2. Hydroxyethyl starch according to claim 1, characterized in that it has a mean molecular weight M_w of 80.000 to 400.000 and a substitution degree MS of 0.2 - 0.4, the ratio of the substitution of C2 to the substitution of C6 of the anhydroglucose units is 8 - 20 and the substitution degree DS lies in the range from 0.15 to 0.40.

40 3. Hydroxyethyl starch according to claim 1, characterized in that it has a mean molecular weight of 100.000 to 300.000 and a substitution degree MS of 0.25 - 0.35, the ratio of the substitution of C2 to the substitution of C6 of the anhydroglucose units is 8 - 20 and the substitution degree DS lies in the range from 0.2 to 0.35.

45 4. Process for the preparation of hydroxyethyl starch according to claim 1, wherein

50 a) starch having a content of amylopectin of >95% is preextracted with methanol,
50 b) the starch is brought by acid hydrolysis to a suitable mean molecular weight,
55 c) the starch is subjected to an alkali wash,
55 d) the starch is hydroxyethylated by means of a hydroxyethylation agent under alkaline conditions,
55 e) the molecular weight is exactly set by acid hydrolysis,
55 f) the hydroxyethyl starch thus obtained is purified and

5 g) spray dried,

characterized in that as hydroxyethylation agent 2-chloroethanol is used and the hydroxyethylation is carried out
5 under alkaline conditions at room temperature.

10 5. Process according to claim 4, characterized in that the P_H value is kept at a value of about 12 during the hydroxyethylation.

10 6. Process according to claim 4 or 5, characterized in that the temperature is kept at a value of about 20 to 25°C.

15 7. Process according to any of claims 4 to 6, characterized in that the hydroxyethyl starch is purified by filtration and ultrafiltration.

15 8. Use of hydroxyethyl starch according to at least one of the preceding claims with the production of a colloidal plasma substitute.

20 **Claims for the following Contracting State : ES**

20 1. Use of hydroxyethyl starch obtainable by hydrolytic pre-degradation of a starch rich in amylopectin, partial hydroxyethylation up to a certain substitution degree in the presence of alkali and subsequent hydrolytic degradation to a certain molecular weight, with

25 the hydroxyethyl starch having a mean molecular weight M_w of 60.000-600.000 and a substitution degree MS of 0.15 to 0.5,

the ratio of the substitution of C2 to the substitution of C6 of the anhydroglucose units being 8 - 20, and

30 the substitution degree DS lying in the range from 0.15 to 0.5

with the production of a colloidal plasma substitute.

35 2. Use according to claim 1, characterized in that the hydroxyethyl starch has a mean molecular weight M_w of 80.000 to 400.000 and a substitution degree MS of 0.2 - 0.4, the ratio of the substitution of C2 to the substitution of C6 of the anhydroglucose units is 8 - 20 and the substitution degree DS lies in the range from 0.15 to 0.40.

40 3. Use according to claim 1, characterized in that the hydroxyethyl starch has a mean molecular weight of 100.000 to 300.000 and a substitution degree MS of 0.25 - 0.35, the ratio of the substitution of C2 to the substitution of C6 of the anhydroglucose units is 8 - 20 and the substitution degree DS lies in the range from 0.2 to 0.35.

45 4. Process for the preparation of hydroxyethyl starch according to claim 1, wherein

a) starch having a content of amylopectin of > 95 % is preextracted with methanol,

45 b) the starch is brought by acid hydrolysis to a suitable mean molecular weight,

c) the starch is subjected to an alkali wash,

50 d) the starch is hydroxyethylated by means of a hydroxyethylation agent under alkaline conditions,

e) the molecular weight is exactly set by acid hydrolysis,

55 f) the hydroxyethyl starch thus obtained is purified and

g) spray dried,

characterized in that as hydroxyethylation agent 2-chloroethanol is used and the hydroxyethylation is carried out under alkaline conditions at room temperature.

5. Process according to claim 4, characterized in that the P_H value is kept at a value of about 12 during the hydroxyethylation.

6. Process according to claim 4 or 5, characterized in that the temperature is kept at a value of about 20 to 25°C.

10 7. Process according to any of claims 4 to 6, characterized in that the hydroxyethyl starch is purified by filtration and ultrafiltration.

Revendications

15 **Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, LI, DE, FR, GB, GR, IT, LU, NL, SE**

1. Hydroxyéthylamidon pour la mise en oeuvre comme succédané du plasma sanguin, que l'on obtient par prédécomposition hydrolytique d'un amidon riche en amylopectine par hydroxyéthylation partielle jusqu'à ce que l'on obtienne 20 un degré de substitution déterminé, en présence d'alcalis, et par décomposition hydrolytique ultérieure pour obtenir un poids moléculaire déterminé, caractérisé

25 en ce qu'il présente un poids moléculaire moyen M_w de 60.000-600.000 et un degré de substitution MS de 0,15 à 0,5,

en ce que le rapport de la substitution en C2 à la substitution en C6 des unités d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20, et

30 en ce que le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,15 à 0,5.

2. Hydroxyéthylamidon selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente un poids moléculaire moyen M_w de 80.000 à 400.000 et un degré de substitution MS de 0,2 - 0,4, le rapport de la substitution en C2 à la substitution en C6 des unités d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20 et le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,15 à 0,40.

35 3. Hydroxyéthylamidon selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente un poids moléculaire moyen de 100.000-300.000 et un degré de substitution MS de 0,25 - 0,35, le rapport de la substitution en C2 à la substitution en C6 des unités d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20 et le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,2 à 0,35.

40 4. Procédé pour la préparation d'hydroxyéthylamidon selon la revendication 1, dans lequel

a) on procède à une extraction préalable dans du méthanol d'un amidon qui présente une teneur en amylopectine > 95 %,

45 b) on amène l'amidon par hydrolyse acide à un poids moléculaire moyen approprié,

c) on soumet l'amidon à un lavage alcalin,

50 d) on soumet l'amidon à une hydroxyéthylation à l'aide d'un agent d'hydroxyéthylation dans des conditions alcalines,

e) on règle avec précision le poids moléculaire par hydrolyse acide,

55 f) on purifie l'hydroxyéthylamidon ainsi obtenu, et

g) on le sèche par pulvérisation,

caractérisé en ce que, comme agent d'hydroxyéthylation, on utilise le 2-chloréthanol et on effectue l'hydroxyéthylation dans des conditions alcalines à la température ambiante.

5 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on maintient la valeur de pH à une valeur d'environ 12 au cours de l'hydroxyéthylation.

6. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce qu'on maintient la température à une valeur d'environ 20 à 25°C.

10 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce qu'on purifie l'hydroxyéthylamidon par filtration et par ultrafiltration.

15 8. Utilisation d'hydroxyéthylamidon selon au moins une des revendications précédentes, comme succédané colloidal du plasma sanguin.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

20 1. Utilisation d'hydroxyéthylamidon que l'on obtient par prédécomposition hydrolytique d'un amidon riche en amylopectine, par hydroxyéthylation partielle jusqu'à ce que l'on obtienne un degré de substitution déterminé, en présence d'alcalis, et par décomposition hydrolytique ultérieure pour obtenir un poids moléculaire déterminé, dans laquelle l'hydroxyéthylamidon présente un poids moléculaire moyen M_w de 60.000-600.000 et un degré de substitution MS de 0,15 à 0,5,

25 le rapport de la substitution en C2 à la substitution en C6 des unités d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20, et le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,15 à 0,5, lors de la préparation d'un succédané colloidal du plasma sanguin.

30 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'hydroxyéthylamidon présente un poids moléculaire moyen M_w de 80.000 à 400.000 et un degré de substitution MS de 0,2 - 0,4, le rapport de la substitution en C2 à la substitution en C6 des unités d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20 et le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,15 à 0,40.

35 3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'hydroxyéthylamidon présente un poids moléculaire moyen de 100.000 - 300.000 et un degré de substitution MS de 0,25 - 0,35, le rapport de la substitution en C2 à la substitution en C6 des unités d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20 et le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,2 à 0,35.

40 4. Procédé pour la préparation d'hydroxyéthylamidon selon les revendications 1 à 3, dans lequel

45 a) on procède à une extraction préalable dans du méthanol d'un amidon qui présente une teneur en amylopectine > 95 %,

50 b) on amène l'amidon par hydrolyse acide à un poids moléculaire moyen approprié,

55 c) on soumet l'amidon à un lavage alcalin,

55 d) on soumet l'amidon à une hydroxyéthylation à l'aide d'un agent d'hydroxyéthylation dans des conditions alcalines,

55 e) on règle avec précision le poids moléculaire par hydrolyse acide,

55 f) on purifie l'hydroxyéthylamidon ainsi obtenu, et

55 g) on le sèche par pulvérisation,

caractérisé en ce que, comme agent d'hydroxyéthylation, on utilise le 2-chloréthanol et on effectue l'hydroxyéthylation dans des conditions alcalines à la température ambiante.

5 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on maintient la valeur de pH à une valeur d'environ 12 au cours de l'hydroxyéthylation.

6. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce qu'on maintient la température à une valeur d'environ 20 à 25°C.

10 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce qu'on purifie l'hydroxyéthylamidon par filtration et par ultrafiltration.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 402 724 B2

(12)

NEUE EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Entscheidung über den Einspruch:
09.05.2001 Patentblatt 2001/19

(51) Int Cl.7: **C08B 31/12, A61K 31/718**

(45) Hinweis auf die Patenterteilung:
14.02.1996 Patentblatt 1996/07

(21) Anmeldenummer: **90110531.2**(22) Anmeldetag: **02.06.1990**(54) **Hydroxethylstärke als Plasma-expander und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Hydroxyethyl starch as plasma expander and process for its preparation

Hydroxyéthylamidon comme diluant du plasma et son procédé de préparation

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(30) Priorität: **16.06.1989 DE 3919729**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.12.1990 Patentblatt 1990/51

(73) Patentinhaber: **Fresenius AG
61350 Bad Homburg (DE)**

(72) Erfinder:

- **Sommermeyer, Klaus, Dr.**
D-6365 Rosbach v.d.H (DE)
- **Cech, Franz, Dr.**
D-6365 Rosbach v.d.H (DE)
- **Weidler, Burghard, Dr.**
D-6365 Rosbach 1 (DE)
- **Henning, Klaus, Dr.**
D-6390 Usingen 1 (DE)

(74) Vertreter: **Luderschmidt, Schüler & Partner GbR
Patentanwälte,
John-F.-Kennedy-Strasse 4
65189 Wiesbaden (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:
**DE-A- 2 814 032 DE-A- 3 313 600
DE-A- 4 310 974 GB-A- 1 395 777
US-A- 4 016 354**

- **DIE STÄRKE, Band 34, Nr. 2, 1982, Seiten 65-68,**
Verlag Chemie GmbH, Weinheim, DE; S.I.
EL-HINNAWY et al.: "Preparation and evaluation
of hydroxyethyl starch"

- **CHEMICAL ABSTRACTS, Band 93, Nr. 23, 8.**
Dezember 1980, Seite 360, Zusammenfassung
Nr. 218714c, Columbus, Ohio, US; J.M. MISHLER
et al.: "Changes in the molecular size
distribution and post-transfusion survival of
hydroxyethylstarch 350/0.60 as influenced by a
lower degree of hydroxyethylation: a study in
normal man", & J.CLIN. PATHOL. 1980, 33(9),
880-4
- **DIE STÄRKE, Band 29, Nr. 12, 1977, Verlag**
Chemie, GmbH, Weinheim, DE; H.G. MERKUS et
al.: "Substituent distribution in hydroxyethyl
starch"
- **K. Sommermeyer et al., Krankenhauspharmazie**
8 (1987) 271-278
- **H. Förster, Beitr. Anaesth. Intensivmed. 26**
(1988) 27-42
- **M. Yoshida et al., "Die Stärke" 25.Jahrg., Nr. 11,**
S. 373-376 (1973)
- **H. Förster, Beitr. Anaesth. Intensivmed, 26, 1988,**
27-42
- **M. Yoshida und T. Kishikawa, Starch/Stärke, 36,**
1984, 167-169
- **M. Yoshida et al, Starch/Stärke, 36, 1984, 209,212**
- **J.M. Mishler, Int. J. Clinical Pharm., 18(2), 1980,**
67-72
- **C.Y. Sum et al, J. of Chromatography, 254, 1983,**
187-194
- **F. Asskali, Beitr. Anaesth. Intensivmed., 26,**
1988, 43-53
- **H.P. Ferber, Habilitationsschrift der J.W.-Goethe**
Universität, Frankfurt/a.M., 1985, 14-22, 32, 33
und 198
- **Rote Liste 1988, 51 352, 51 353**
- **W. Banks et al, Br. J. Pharmac., 47, 1973, 172-178**
- **H. Lutz, Plasmaersatzmittel, G.Thieme Verlag,**
Stuttgart, 1980, 3. Aufl. 86

- W.L. Thompson, *Develop. biol. Standard*, 48, 1981, 259-266
- Roche Lexikon Medizin, 1984/1987, Urban & Schwarzenberg, 1363
- Römpps Chemie-Lexikon, 1990, 9. Aufl., 1252
- ABC Chemie, 1965, Bd. 1, Verlag H. Deutsch, Frankfurt/M., 124, 766
- H.G. Elias, "Makromoleküle, 277-280
- Rote Liste 1996, 52 245-52 247

- N. Gretz et al, *Nephron*, 61, 1992, 120
- Vergleichsversuche eingereicht am 8.6.94 (Eine Abbildungsseite)
- Vergleichsversuche von Dr. Förster eingereicht am 7.3.95

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

Beschreibung

[0001] Koloidale Plasmaersatzmittel sind heute im Bereich des Volumenersatzes (z.B. hämorrhagischer Schock) oder der Hämodilution (z. B. arterielle Verschlußkrankheit, Fontaine II B, III) nicht mehr wegzudenken. Von den körperfremden Plasmaersatzmitteln (Stärke, Gelatine, Dextran) hat die Hydroxyethylstärke (HES) in den letzten Jahren die größte Akzeptanz bei beiden Indikationen gefunden.

[0002] Für die gute Akzeptanz der Hydroxyethylstärke im Bereich des Volumenersatzes und der Hämodilution sind die geringe Störung der Gerinnung und die deutlich verminderte Inzidenz schwerer anaphylaktoider Reaktionen im Vergleich zu Dextran verantwortlich. Zudem konnte gezeigt werden, daß die Volumenwirksamkeit der Hydroxyethylstärke je nach Indikation als ausreichend bis gut bezeichnet werden kann, wobei durch die verschiedenen bekannten Hydroxyethylstärke-Präparate, die sich in Molekulargewicht und Substitutionsgrad unterscheiden, eine differenzierte Therapie je nach Zustand des Patienten möglich wird. Besonders positiv wird hierbei der geringe kolloidosmotische Druck von Stärkelösungen im Vergleich zu Dextranen bewertet. Bezogen auf die Niere beinhaltet die niedrigere Urinviskosität ein geringeres Risiko der renalen Funktionsminderung. Im Bereich der Hämodilution konnte als therapeutisch wirksames Prinzip der HES-induzierten rheologischen Verbesserung, neben der Senkung des Hämatokrits vor allem die Reduktion der Plasmaviskosität herausgearbeitet werden. Hierdurch ergeben sich therapeutische Vorteile gegenüber anderen körperfremden Plasmaersatzmitteln.

[0003] Bereits bekannte Hydroxyethylstärken, die als Plasmaexpander eingesetzt werden, weisen verschiedene Molekulargewichte M_w sowie Substitutionsgrade MS und DS als auch verschiedene Substitutionsmuster auf.

[0004] Bedingt durch den Einsatz des natürlichen Ausgangsrohrstoffes Amylopektin sowie durch das Herstellungsverfahren, bei dem im gewissen Umfang eine Spaltung der Polymerketten notwendig ist, liegt Hydroxyethylstärke nicht als molekulareinheitliche Substanz mit definiertem Molekulargewicht vor, sondern als Gemisch von Molekülen unterschiedlicher Größe, die auch verschieden durch Hydroxyethylgruppen substituiert sind. Die Charakterisierung solcher Gemische bedarf der Zuhilfenahme statistisch gemittelter Größen (vgl. K. Sommerrmeyer et. al., "Klinisch verwendete Hydroxyethylstärke: Physikalisch-chemische Charakterisierung", Krankenhauspharmazie, 271 (1987)). Zur Kennzeichnung des durchschnittlichen Molekulargewichts dient daher das gemittelte Molekulargewicht M_w. Die allgemeine Definition dieses Mittelwerts lautet:

5

$$M_w = \frac{\sum_i N_i \cdot M_i^w}{\sum_i N_i \cdot M_i^{w-1}}$$

[0005] Für die Erfassung der Substitution durch Hydroxyethylgruppen existieren zwei unterschiedlich definierte Substitutionsgrade.

[0006] Der Substitutionsgrad MS (molar substitution) ist definiert als die durchschnittliche Anzahl von Hydroxyethylgruppen pro Anhydroglucoseeinheit. Er wird ermittelt aus der Gesamtanzahl der Hydroxyethylgruppen in einer Probe, beispielsweise nach Morgan, durch Atherspaltung und anschließender quantitativer Bestimmung von Ethyliodid und Ethylen, die hierbei gebildet werden.

[0007] Hingegen ist der Substitutionsgrad DS (degree of substitution) definiert als der Anteil der substituierten Anhydroglucoseeinheiten aller Anhydroglucoseeinheiten. Ihn kann man bestimmen aus der gemessenen Menge der unsubstituierten Glucose nach Hydrolyse einer Probe. Aus diesen Definitionen ergibt sich, daß MS > DS. Für den Fall, daß nur Monosubstitution vorliegt, also jede substituierte Anhydroglucoseeinheit nur eine Hydroxyethylgruppe trägt, ist MS = DS.

[0008] Es ist bekannt, daß α -Amylase Hydroxyethylstärken in dem Sinne abbaut, daß nur glycosidische Bindungen unsubstituierter Anhydroglucoseeinheiten gespalten werden. Es ist weiterhin bekannt, daß mit steigendem Substitutionsgrad MS bzw. DS die Eliminierung von Hydroxyethylstärken aus dem Plasma verlangsamt wird.

[0009] Des weiteren ist bekannt, daß bei gleichem MS, DS und gleicher Molekulargewichtsverteilung überwiegend in 6-Position substituierte Stärken schneller eliminiert werden als überwiegend in 2-Position substituierte Stärken.

[0010] Insofern gelangten für pharmazeutische Zwecke ausschließlich Hydroxyethylstärken zur Anwendung, die ein niedriges C2/C6-Verhältnis aufweisen bzw. hoch substituiert sind.

[0011] So beschreibt die GB-PS 1,395,777 überwiegend in 6-Position substituierte Hydroxyethylstärken entsprechend einem Verhältnis C2/C6 von 0,5 bis 2,0. Diese Hydroxyethylstärken werden durch Reaktion von Wachsmaisstärke mit Ethylenoxid mit Alkali im Überschuß hergestellt.

[0012] In der DE-OS 28 14 032 wird ein Verfahren zur Herstellung von als Blutplasmaexpander geeigneter Hydroxylstärke beschrieben, wobei die Stärke alkalisch hydroxyethyliert, dann das Reaktionsgemisch neutralisiert und die gebildete Hydroxyethylstärke aus dem Reaktionsgemisch mit einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, in dem die durch die Neutralisation entstan-

denen Salze nur wenig bis gar nicht löslich sind, extrahiert wird. Die erhaltene Hydroxyethylstärke weist ein molares Verhältnis von 2-O-Hydroxyethylanhydroglucose zu 6-O-Hydroxyethylanhydroglucose von etwa 1 auf.

[0013] Gemäß dem in der DE-OS 33 13 600 beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Plasmastreckmitteln auf Stärkebasis, bei dem der Abbauschritt der an Amylopektin reichen Stärke zumindest teilweise enzymatisch durchgeführt wird, wird der Abbau der Stärke bis zu einem Molekulargewicht von 40.000 bis 1.000.000 Dalton, insbesondere von 200.000 bis 450.000 Dalton, und die Veretherung bis zu einem Substitutionsgrad (MS) von 0,1 bis 0,8 bzw. 0,5 bis 0,8, insbesondere von 0,5 bis 0,7 (vgl. Seite 8, Absatz 3), durchgeführt. Das Verhältnis der Substitution an C2 gegenüber der Substitution an C6 ist niedrig (vgl. Seite 5, Absatz 2).

[0014] Die genannten Hydroxyethylstärken haben den Nachteil, daß sie keine vollständige Abbaubarkeit aus dem Plasma innerhalb einer Zeitspanne von ca. 6-12 Stunden gewährleisten und außerdem, aufgrund ihres hohen Substitutionsgrades MS (MS > 0,5) die Gefahr in sich bergen, daß bei den üblichen Wiederholungsinfusionen über längere Zeiträume eine Akkumulation von schwer eliminierbaren Anteilen im Serum und im Gewebe entsteht. Durch diese Langzeitspeicherung kann es zu allergischen Reaktionen, wie z.B. Nesselfieber etc., kommen.

[0015] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Hydroxyethylstärke zur Verfügung zu stellen, die innerhalb einer physiologisch vernünftigen Zeit restlos abbaubar ist.

[0016] Eine weitere Aufgabe besteht darin, eine HES zur Verfügung zu stellen, das dennoch aufgrund der Wahl eines geeigneten MS- bzw. DS-Wertes und des Molekulargewichts ein steuerbares Eliminationsverhalten aufweist.

[0017] Ausgangsprodukte für die Gewinnung von Hydroxyethylstärke sind solche Stärken, die einen hohen Gehalt an Amylopektin, der hochverzweigten Komponente von Stärke, aufweisen, insbesondere Kartoffelstärke, Wachsmaisstärke, Sorghumstärke oder wachsartige Reisstärke.

[0018] Zur groben Voreinstellung des beabsichtigten Molekulargewichts werden diese Stärken einer hydrolytischen Abbaureaktion unterworfen. Dabei wird das Molekulargewicht von etwa 20.000.000 Dalton auf mehrere Millionen Dalton reduziert.

[0019] Bei der anschließenden alkalischen Hydroxyethylierung mit bekannten Hydroxyethylierungsmitteln ist die Einführung einer Hydroxyethylgruppe in Position 2, 3 und 6 der Anhydroglucoseeinheit möglich. Disubstituierte Einheiten, wie 2,3-Dihydroxyethylanhydroglucose, 2,6-Dihydroxyethylanhydroglucose werden dabei mit geringerer Wahrscheinlichkeit bei der Synthese gebildet. Die Reaktivität der einzelnen Hydroxygruppen in der unsubstituierten Anhydroglucoseeinheit gegenüber

Hydroxyethylierung ist je nach Reaktionsbedingungen unterschiedlich. Innerhalb gewisser Grenzen ist dadurch das Substitutionsmuster, also die einzelnen, unterschiedlich substituierten Anhydroglucosen, die statistisch auf die einzelnen Polymermoleküle verteilt sind, beeinflußbar. Vorteilhaft werden überwiegend die 2- und die 6-Position hydroxyethyliert, wobei die 6-Position aufgrund ihrer leichteren Zugänglichkeit bevorzugt substituiert wird.

[0020] Das Ziel der vorliegenden Erfindung, nämlich die Darstellung einer innerhalb einer physiologisch vernünftigen Zeit restlos abbaubaren Hydroxyethylstärke, die auf der anderen Seite dennoch ein steuerbares Eliminationsverhalten aufweist, wird erreicht durch eine überwiegend in 2-Position substituierte Stärke, die möglichst homogen substituiert ist, wobei MS ungefähr gleich DS ist.

[0021] Die überwiegende 2-Substitution macht die Hydroxyethylstärke relativ schwierig abbaubar für α -Amylase. Es ist von Vorteil, daß möglichst keine innerhalb der Polymermoleküle hintereinander substituierten Anhydroglucoseeinheiten auftreten, um die restlose Abbaubarkeit zu gewährleisten.

[0022] Dies kann dadurch erreicht werden, daß man entsprechend niedrig substituiert, was es erlaubt, die Moleküle statistisch im Sinne einer über die gesamten Moleküle verteilten Substitution zu derivatisieren. Dadurch erhält man substituierte Anhydroglucosen in relativ großem Abstand zueinander, wodurch der durch die überwiegende 2-Substitution bedingte Effekt der Verlangsamung des α -Amylaseabbaus kompensiert und eine Steuerbarkeit der Abbaugeschwindigkeit erreicht werden kann.

[0023] Es wurde gefunden, daß Hydroxyethylstärken, die außergewöhnlich niedrig substituiert sind (MS \leq 0,5) und die ein hohes Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseeinheiten aufweisen, innerhalb der ersten Stunden der Infusion rasch und vollständig aus dem menschlichen Körper eliminiert werden.

[0024] Weiterhin wurde gefunden, daß solche Hydroxyethylstärken trotz der niedrigen Substitution, entgegen der Meinung der Fachwelt, eine ausreichend hohe Löslichkeit in wässrigem Medium besitzen, so daß die Lösungen auch über längere Zeiträume stabil sind und sich keine Agglomerate bzw. Gele bilden, die den weiteren Einsatz als Plasmaexpander-Lösung verbieten würden. Hydroxyethylstärken mit den oben beschriebenen Charakteristika vereinigen deshalb die generellen Vorteile von Hydroxyethylstärke gegenüber anderen Plasmaexpander-Typen, wie Gelatine oder Dextran, und vermeiden die Nachteile der bisher bekannten Hydroxyethylstärke-Typen, die zu den beschriebenen Indikationen eingesetzt werden.

[0025] Die Erfindung betrifft hydroxyethylstärke zum Einsatz als Plasmaexpander, erhältlich durch hydrolytischen Vor-Abbau einer an Amylopektin reichen Stärke, partielle Hydroxyethylierung bis zu einem bestimmten

Substitutionsgrad in Gegenwart von Alkali und anschließenden hydrolytischen Abbau auf ein bestimmtes Molekulargewicht, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein mittleres Molekulargewicht Mw von 80.000 bis 300.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,2 - 0,4 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseneinheiten 8 - 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,40 liegt.

[0026] Hydroxyethylstärken mit den genannten Eigenschaften können erhalten werden mit Hilfe eines Verfahrens, das im wesentlichen folgende Schritte enthält:

- a) Vorextrahieren der verwendeten Stärke mit Methanol zur Entfernung von Pflanzenfarbstoffen und Blockierung von reaktiven Gruppen. So werden z.B. reaktive Aldehyd-Gruppierungen teilweise durch Acetalbildung inaktiviert.
- b) Methanolische Hydrolyse zur Grobeinstellung des Molekulargewichts mit einer 20 - 40%igen, bevorzugt 30%igen methanolischen Suspension der Stärke mit 1 % HCl, wobei diese für 2 - 4h, bevorzugt 3h, auf 30 - 50°C, bevorzugt 40°C, gehalten wird. Das Ende der Reaktion wird dabei durch Neutralisation mit 1 N NaOH und anschließendes Abkühlen auf Raumtemperatur erreicht. Anschließend wird die Suspension chloridfrei gewaschen.
- c) Alkaliwäsche zur Proteinextraktion, wobei eine 30 - 50%ige, bevorzugt 40%ige Suspension in 0,1 N NaOH hergestellt wird und diese 1 - 3 h, bevorzugt 2h, bei 30 - 50°C, bevorzugt 40°C, gehalten wird. Anschließend wird die Prozedur bei Raumtemperatur wiederholt.
- d) Hydroxyethylierung mit einem Hydroxyethylierungsmittel, z.B. Ethylenoxid, und in einer besonders bevorzugten Ausführungsform, 2-Chlorethanol, wobei das molare Verhältnis von vorbehandelter Stärke zu Hydroxyethylierungsmittel dem gewünschten Substitutionsgrad angepaßt wird. Die Stärke wird in 20 - 40%iger, bevorzugt 30%iger Suspension in 1 N NaOH 2h bei 30 - 50°C, bevorzugt 40°C unter Stickstoff gelöst. Innerhalb von 7 - 8 Std., bevorzugt 7 - 8 Std., wird das Hydroxyethylierungsmittel bei Raumtemperatur zugetropft, wobei durch Zugabe von 10 N NaOH verhindert wird, daß der pH-Wert unter 12 absinkt. Anschließend wird mit 10%iger HCl neutralisiert.
- e) Die Lösung wird auf 40 - 70°C, bevorzugt 60°C, erwärmt, mit 0,2 % HCl versetzt, und die Hydrolyse viskosimetrisch verfolgt. Die Reaktion wird durch Neutralisation mit NaOH und Abkühlen auf Raumtemperatur beendet.

f) Reinigung durch Filtration über ein Tiefenfilter und Ultrafiltration über ein Hohlfaser-Modul mit einer Trenngrenze von ca. 30.000 Dalton.

- 5 g) Sprühtrocknung der Endprodukte in an sich bekannter Weise.

[0027] Die erfindungsgemäßen Hydroxyethylstärken sind auch geeignet als Kohlenhydratkomponente bei der enteralen Ernährung von Diabetikern, da bezüglich der Abbaubarkeit dieselben Überlegungen gelten.

[0028] Die Erfindung wird im folgenden anhand eines Beispiels näher erläutert.

[0029] 500g Wachsmaisstärke werden in einem Liter trockenem Methanol aufgeschlämmt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Methanol abgesaugt und die Stärke mit Wasser nachgewaschen. Der Waschvorgang wird einmal wiederholt.

[0030] Die Stärke mit einem Restfeuchtegehalt von 28,13 % wird in 30-%iger methanolischer Suspension mit 1 % HCl 3 Stunden bei 40°C hydrolysiert. Die Reaktion wird durch Neutralisation mit 1 N NaOH in Methanol und Abkühlen auf Raumtemperatur gestoppt. Nach dem Absaugen zeigt die Stärke einen Restfeuchtegehalt von 16,12 % und ein mittleres Molekulargewicht von 900.000.

[0031] Die Stärke wird in einem Liter H₂O aufgeschlämmt, gerührt, abgesaugt und chloridfrei gewaschen. Nach dem Trokksaugen hat die Stärke einen Restfeuchtegehalt von 51,29 %.

[0032] Anschließend wird die Stärke in 40 %-iger Suspension in 0,1 N NaOH 2 Stunden bei 40°C gerührt, wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und trockengesaugt (Restfeuchtegehalt 48,60 %). Der Vorgang wird bei Raumtemperatur einmal wiederholt.

[0033] 418,0 g (2,58 Mol) der vorbehandelten Stärke werden in 30 %-iger Suspension in 1 N NaOH bei 40°C unter Stickstoff gelöst. Innerhalb von 7 - 8 Std. werden bei 20°C 51,9 ml (0,77 Mol) 2-Chlorethanol zugetropft. Durch Zugabe von NaOH wird ein Absinken des pH-Wertes unter 12 vermieden. Danach wird mit 10 %-iger HCl neutralisiert.

[0034] Die Lösung wird nach einer 1:1-Verdünnung mit Wasser über einen Tiefenfilter (Seitz T750) filtriert.

[0035] Danach wird auf 60°C erwärmt, mit 25 %-iger HCl auf eine HCl-Konzentration von 0,2 eingestellt und 4 Std. hydrolysiert. Die Lösung wird durch Zugabe von Natronlauge auf pH 6,0 neutralisiert und auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend wird über ein Seitz EKS-Filter filtriert.

[0036] Die klare Lösung wird nun über ein Hohlfaser-Modul mit einer Trenngrenze von ca. 30.000 Dalton ultrafiltriert und das verbliebene Retentat sprühgetrocknet.

[0037] Man erhält eine Hydroxyethylstärke mit einem mittleren Molekulargewicht von 234.000 und einem molaren Substitutionsgrad von 0,26. Das C2/C6-Verhältnis beträgt 9,34.

[0038] Die auf diese Weise hergestellte Hydroxyethylstärke weist folgendes, durch vollständige Hydrolyse von HES und anschließende Bestimmung von Glucose und deren Hydroxyethylderivate über Trimethylsilylierung bestimmmbares Substitutionsmuster (Flächenprozente) auf:

Glukose	81,42 %
2-0-Hydroxyethylglucose	12,42 %
3-0-Hydroxyethylglucose	2,70 %
6-0-Hydroxyethylglucose	1,33 %
2,2-0-Dihydroxyethylglucose	0,21 %
2,3-0-Dihydroxyethylglucose	0,51 %
2,6-0-Dihydroxyethylglucose	0,17 %
3,3-0-Dihydroxyethylglucose	0,10 %
3,6-0-Dihydroxyethylglucose	0,05 %

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, LI, DE, FR, GB, GR, IT, LU, NL, SE

1. Hydroxyethylstärke zum Einsatz als Plasmaexpander, erhältlich durch hydrolytischen Vor-Abbau einer an Amylopektin reichen Stärke, partielle Hydroxyethylierung bis zu einem bestimmten Substitutionsgrad in Gegenwart von Alkali und anschließendem hydrolytischen Abbau auf ein bestimmtes Molekulargewicht, dadurch gekennzeichnet, daß

sie ein mittleres Molekulargewicht M_w von 80.000 bis 300.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,2 bis 0,4 aufweist,

das Verhältnis der Substitution an C_2 zur Substitution an C_6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 bis 20 beträgt und

der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,40 liegt.

2. Hydroxyethylstärke nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein mittleres Molekulargewicht M_w von 100.000 bis 300.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,25 bis 0,35 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C_2 zur Substitution an C_6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 bis 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,2 bis 0,35 liegt.

3. Verfahren zur Herstellung von Hydroxyethylstärke nach Anspruch 1, bei dem

a) Stärke die einen Gehalt an Amylopektin von > 95% aufweist, mit Methanol vorextrahiert

wird,

b) die Stärke durch Säurehydrolyse auf ein bestimmtes mittleres Molekulargewicht gebracht wird,

c) die Stärke einer Alkaliwäsche unterworfen wird,

d) die Stärke mittels eines Hydroxyethylierungsmittels unter alkalischen Bedingungen hydroxyethyliert wird,

e) das Molekulargewicht durch Säurehydrolyse genau eingestellt wird,

f) die so erhaltene Hydroxyethylstärke gereinigt und

g) sprühgetrocknet wird,

dadurch gekennzeichnet, daß als Hydroxyethylierungsmittel 2-Chlorethanol verwendet wird und die Hydroxyethylierung unter alkalischen Bedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert bei einem Wert von etwa 12 während der Hydroxyethylierung gehalten wird.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur bei einem Wert von etwa 20 bis 25°C gehalten wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxyethylstärke durch Filtration und Ultrafiltration gereinigt wird.

7. Verwendung von Hydroxyethylstärke nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche bei der Herstellung eines kolloidalen Plasmaersatzmittels.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

1. Verwendung von Hydroxyethylstärke, erhältlich durch hydrolytischen Vor-Abbau einer an Amylopektin reichen Stärke, partielle Hydroxyethylierung bis zu einem bestimmten Substitutionsgrad in Gegenwart von Alkali und anschließenden hydrolytischen Abbau auf ein bestimmtes Molekulargewicht, bei der Herstellung eines kolloidalen Plasmaersatzmittels wobei die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht M_w von 80.000 bis 300.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,2 bis 0,4 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C_2 zur Substitution an C_6 der Anhydroglucoseeinheiten 8

bis 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,15 bis 0,40 liegt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht MS von 100.000 bis 300.000 und einen Substitutionsgrad MS von 0,25 bis 0,35 aufweist, das Verhältnis der Substitution an C2 zur Substitution an C6 der Anhydroglucoseeinheiten 8 bis 20 beträgt und der Substitutionsgrad DS im Bereich von 0,2 bis 0,35 liegt. 10
3. Verfahren zur Herstellung von Hydroxyethylstärke nach Anspruch 1 oder 2, bei dem
 - a) Stärke, die einen Gehalt an Amylopektin von > 95 % aufweist, mit Methanol vorextrahiert wird, 15
 - b) die Stärke durch Säurehydrolyse auf ein geeignetes mittleres Molekulargewicht gebracht wird,
 - c) die Stärke einer Alkaliwäsche unterworfen wird,
 - d) die Stärke mittels eines Hydroxyethylierungsmittels unter alkalischen Bedingungen hydroxyethyliert wird,
 - e) das Molekulargewicht durch Säurehydrolyse genau eingestellt wird,
 - f) die so erhaltene Hydroxyethylstärke gereinigt und
 - 30 g) sprühgetrocknet wird,
4. Verfahren nach Anspruchs 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Hydroxyethylierungsmittel 2-Chlorethanol verwendet wird und die Hydroxyethylierung unter alkalischen Bedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt wird. 40
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur bei einem Wert von etwa 20 bis 25°C gehalten wird. 50
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxyethylstärke durch Filtration und Ultrafiltration gereinigt wird. 55

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, LI, DE, FR, GB, GR, IT, LU, NL, SE

1. Use of hydroxyethyl starch, obtainable by hydrolytic pre-degradation of a starch rich in amylopectin, partial hydroxyethylation up to a certain degree of substitution in the presence of alkali and subsequent hydrolytic degradation to a certain molecular weight, in the production of a colloidal plasma substitute, wherein the hydroxyethyl starch has a mean molecular weight M_w of 80,000 to 300,000 and a degree of substitution MS of 0.2 to 0.4, the ratio of the substitution of C_2 to the substitution of C_6 of the anhydroglucose units is 8 to 20 and the degree of substitution DS lies in the range from 0.15 to 0.40. 15
2. Use according to claim 1, characterised in that the hydroxyethyl starch has a mean molecular weight MS of 100,000 to 300,000 and a degree of substitution MS of 0.25 - 0.35, the ratio of the substitution of C_2 to the substitution of C_6 of the anhydroglucose units is 8 to 20 and the degree of substitution DS lies in the range from 0.2 to 0.35. 20
3. Process for the preparation of hydroxyethyl starch according to claim 1 or claim 2, wherein
 - a) starch having a content of amylopectin of > 95% is preextracted with methanol,
 - b) the starch is brought by acid hydrolysis to a certain mean molecular weight,
 - c) the starch is subjected to an alkali wash,
 - d) the starch is hydroxyethylated by means of a hydroxyethylation agent under alkaline conditions,
 - e) the molecular weight is set precisely by acid hydrolysis,
 - f) the hydroxyethyl starch thus obtained is purified and
 - 30 g) spray-dried,
4. Process according to claim 3, characterised in that 2-chloroethanol is used as hydroxyethylation agent and hydroxyethylation is carried out under alkaline conditions at room temperature.
4. Process according to claim 3, characterised in that the pH value is kept at a value of about 12 during

hydroxyethylation.

5. Process according to claim 3 or claim 4, characterised in that the temperature is kept at a value of about 20 to 25°C.
6. Process according to any one of claims 3 to 5, characterised in that the hydroxyethyl starch is purified by filtration and ultrafiltration.
7. Use of hydroxyethyl starch according to at least one of the preceding claims in the production of a colloidal plasma substitute.

Claims for the following Contracting State : ES

1. Hydroxyethyl starch for use as a plasma expander, obtainable by hydrolytic pre-degradation of a starch rich in amylopectin, partial hydroxyethylation up to a certain degree of substitution in the presence of alkali and subsequent hydrolytic degradation to a certain molecular weight, characterised in that

it has a mean molecular weight M_w of 80,000 to 300,000 and a degree of substitution MS of 0.2 to 0.4,

the ratio of the substitution of C_2 to the substitution of C_6 of the anhydroglucose units is 8 to 20, and

the degree of substitution DS lies in the range from 0.15 to 0.40.

2. Hydroxyethyl starch according to claim 1, characterised in that it has a mean molecular weight M_w of 100,000 to 300,000 and a degree of substitution MS of 0.25 to 0.35, the ratio of the substitution of C_2 to the substitution of C_6 of the anhydroglucose units is 8 to 20 and the degree of substitution DS lies in the range from 0.2 to 0.35.

3. Process for the preparation of hydroxyethyl starch according to claim 1, wherein

a) starch having a content of amylopectin of > 95% is preextracted with methanol,

b) the starch is brought by acid hydrolysis to a suitable mean molecular weight,

c) the starch is subjected to an alkali wash,

d) the starch is hydroxyethylated by means of a hydroxyethylation agent under alkaline conditions,

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

e) the molecular weight is set precisely by acid hydrolysis,

f) the hydroxyethyl starch thus obtained is purified and

g) spray-dried,

characterised in that

2-chloroethanol is used as hydroxyethylation agent and hydroxyethylation is carried out under alkaline conditions at room temperature.

4. Process according to claim 3, characterised in that the pH value is kept at a value of about 12 during hydroxyethylation.

5. Process according to claim 3 or claim 4, characterised in that the temperature is kept at a value of about 20 to 25°C.

6. Process according to any one of claims 3 to 5, characterised in that the hydroxyethyl starch is purified by filtration and ultrafiltration.

Revendications

30 Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, LI, DE, FR, GB, GR, IT, LU, NL, SE

1. Hydroxyéthylamidon à mettre en oeuvre comme expander du plasma, que l'on obtient par dégradation hydrolytique préalable d'un amidon riche en amylopectine, par hydroxyéthylation partielle jusqu'à ce que l'on obtienne un degré de substitution déterminé en présence d'alcalis et par dégradation hydrolytique ultérieure pour obtenir un poids moléculaire déterminé, caractérisé en ce que

il présente un poids moléculaire moyen M_w de 80.000 à 300.000 et un degré de substitution MS de 0,2 à 0,4,

le rapport de la substitution en C_2 à la substitution en C_6 des unités d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20, et

le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,15 à 0,40.

2. Hydroxyéthylamidon selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente un poids moléculaire moyen M_w de 100.000 à 300.000 et un degré de substitution MS de 0,25 à 0,35, le rapport de la substitution en C_2 à la substitution en C_6 des unités

d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20 et le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,2 à 0,35.

3. Procédé pour la préparation d'hydroxyéthylamidon selon la revendication 1, dans lequel

- a) on soumet l'amidon qui présente une teneur en amylopectine > 95 % à une extraction préalable dans du méthanol,
- b) on amène l'amidon par hydrolyse acide à un poids moléculaire moyen déterminé,
- c) on soumet l'amidon à un lavage alcalin,
- d) on soumet l'amidon à une hydroxyéthylation à l'aide d'un agent d'hydroxyéthylation dans des conditions alcalines,
- e) on règle précisément le poids moléculaire par hydrolyse acide,
- f) on purifie l'hydroxyéthylamidon ainsi obtenu, et
- g) on le sèche par pulvérisation,

caractérisé en ce qu'on utilise, à titre d'agent d'hydroxyéthylation, du 2-chloréthanol et on effectue l'hydroxyéthylation dans des conditions alcalines à la température ambiante.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on maintient le pH à une valeur d'environ 12 au cours de l'hydroxyéthylation.

5. Procédé selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce qu'on maintient la température à une valeur d'environ 20 à 25°C.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce qu'on purifie l'hydroxyéthylamidon par filtration et par ultrafiltration.

7. Utilisation d'hydroxyéthylamidon conformément à au moins une des revendications précédentes dans la préparation d'un succédané colloïdal du plasma.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1. Utilisation d'hydroxyéthylamidon, que l'on obtient par dégradation hydrolytique préalable d'un amidon riche en amylopectine, par hydroxyéthylation partielle jusqu'à ce que l'on obtienne un degré de substitution déterminé en présence d'alcalis et par dégradation hydrolytique ultérieure pour obtenir un

poids moléculaire déterminé, dans la préparation d'un succédané colloïdal du plasma dans laquelle l'hydroxyéthylamidon présente un poids moléculaire moyen M_w de 80.000 à 300.000 et un degré de substitution MS de 0,2 à 0,4, le rapport de la substitution en C_2 à la substitution en C_6 des unités d'anhydroglucose s'élève de 8 à 20, et le degré de substitution DS se situe dans le domaine de 0,15 à 0,40.

5 5. Procédé pour la préparation d'hydroxyéthylamidon selon la revendication 1, dans lequel

- a) on soumet l'amidon qui présente une teneur en amylopectine > 95 % à une extraction préalable dans du méthanol,
- b) on amène l'amidon par hydrolyse acide à un poids moléculaire moyen déterminé,
- c) on soumet l'amidon à un lavage alcalin,
- d) on soumet l'amidon à une hydroxyéthylation à l'aide d'un agent d'hydroxyéthylation dans des conditions alcalines,
- e) on règle précisément le poids moléculaire par hydrolyse acide,
- f) on purifie l'hydroxyéthylamidon ainsi obtenu, et
- g) on le sèche par pulvérisation,

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 1